

Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus

Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus

F. Cano^{a,b}, M. Gajardo^{b,c}, M. Freundlich^d

^aUnidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bFacultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cUnidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

^dDivisión de Nefrología Pediátrica. Escuela de Medicina Miller. Miami, Florida, Estados Unidos.

Recibido: 20 de mayo de 2020; Aceptado: 31 de mayo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto en evidencia el importante rol del Sistema Renina Angiotensina (SRAA) en la infección viral tanto a nivel pulmonar como sistémico, en particular ha destacado el papel que juega la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 como receptor del Coronavirus.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo revisa experiencias previas sobre la infección por Coronavirus y SRAA, y entrega una visión fisiopatológica de la infección por SARS-CoV-2 que ayuda a la comprensión de la relación entre ECA2 como receptor viral y a la vez como estabilizador de la cascada inflamatoria mediada por Angiotensina 2 activada por el SARS-CoV-2.

Resumen

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es el principal regulador del volumen plasmático, manteniendo la homeostasis cardiovascular e hidrosalina. En la vía clásica, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) genera Angiotensina II (AngII), de potente efecto inflamatorio y vasoconstrictor. Esta vía clásica es a su vez regulada por la ECA2, que convierte AngII a Ang 1-7, cuyas acciones vasodilatadoras y antiinflamatorias dan balance a los efectos de AngII. La ECA2 se ha relacionado con la patogenia de infecciones respiratorias como el virus respiratorio sincicial y el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV y SARS-CoV-2). Estudios recientes han demostrado que la ECA2 corresponde al principal receptor del SARS-CoV-2, que en conjunto con otros receptores como la serin proteasa TMPRSS2, permiten la fijación, fusión y entrada del virus a la célula huésped. En animales infectados por SARS-CoV se produce una caída de la concentración tisular de ECA2 y Ang 1-7, con la consiguiente sobreexpresión de AngII, y sus efectos vasoconstrictores e inflamatorios. Experimentos con ECA2 recombinante han mostrado un efecto protector frente a la sobreexpresión

Palabras clave:

Renina; Angiotensina;
Enzima Convertidora;
ECA2; Coronavirus,
Bloqueadores AT1;
COVID

Correspondencia:
Francisco Cano S.
fcanosch@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(3):330-338. DOI: 10.32641/rchped.vi91i3.2548

del SRAA en animales infectados por SARS-CoV, efecto similar al demostrado con el uso de bloqueadores del receptor de AngII, AT1. La evidencia sobre el rol protector de ECA2 parece respaldar las recomendaciones respecto a no suspender estos medicamentos en la infección SARS-CoV-2. En este artículo presentamos el conocimiento actual sobre el rol del SRAA en la infección por SARS-CoV, a partir de conceptos fisiopatológicos, bases moleculares, y evidencia experimental y clínica.

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the main plasma volume regulator, which maintains cardiovascular and hydrosaline homeostasis. In the classical pathway, the angiotensin-converting enzyme (ACE) generates Angiotensin II (AngII), which is powerfully inflammatory and vasoconstrictive. This classical pathway is also regulated by ACE2, which converts AngI to Ang 1-9, and degrades AngII to Ang 1-7, whose vasodilatory and anti-inflammatory functions balance out the effects of AngII. ACE2 has been associated with the pathogenesis of respiratory infections such as RSV and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV and SARS-CoV-2). Recent studies have shown that ACE2 corresponds to the main SARS-CoV-2 receptor, which together with other receptors such as the TMPRSS2, allows the virus to attach, fuse, and enter the host cell. These studies have shown that in animals infected with coronavirus there is a drop in tissue concentration of ACE2 and Ang 1-7, leading to overexpression of AngII and its vasoconstrictive and inflammatory effects. Experiments with recombinant ACE2 have shown a protective effect against overexpression of RAAS in coronavirus-infected animals, which is similar to that demonstrated with the use of AngII receptor blockers (AT1). Evidence on the protective role of ACE2 seems to support the recommendations regarding not discontinuing these drugs in COVID-19 infection. In this article, we present the current knowledge about the role of RAAS in coronavirus infection, based on physiopathological concepts, molecular bases, and experimental and clinical evidence.

Keywords:

Renin; Angiotensin; Converting Enzyme; ACE2; Coronavirus; AT1 Blockers; COVID

Abreviaturas

SRAA:	Sistema renina angiotensina aldosterona
AngI:	angiotensina I
AngII:	angiotensina II
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
ECA2:	Enzima convertidora de angiotensina 2
AT1:	Receptor de angiotensina II tipo 1
AT2:	Receptor de angiotensina II tipo 2
Ang 1-7:	angiotensina 1-7
Ang 1-9:	angiotensina 1-9
VRS:	Virus respiratorio sincial
SARS-CoV:	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2:	Coronavirus 2 de enfermedad COVID19
TMPRSS2:	Proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped
ARN:	Ácido ribonucleico
rECA2:	Enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante
KO:	knock out
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
IRA:	Injuria renal aguda
TRR:	Terapia de reemplazo renal
FGF23:	Factor de Crecimiento Fibroblástico (<i>fibroblast growth factor 23</i>)

Conceptos claves

- El SRAA se encuentra íntimamente ligado a la respuesta del organismo frente a la infección por SARS-CoV.
- La ECA2 corresponde al receptor crítico del coronavirus, que actúa en conjunto con la proteasa TMPRSS2.
- El aumento de AngII y la disminución de ECA2 son característicos de las infecciones por VRS y SARS-CoV.
- El déficit de ECA2 primario (modelo animal ECA2 knockout) o secundario (infección SARS-CoV y SARS-CoV-2) agrava el daño pulmonar agudo.
- La ECA2 ejerce un importante rol protector frente a la infección por SARS-CoV.
- El uso de rECA2 ha demostrado ser protector de los cambios inflamatorios mediados por AngII.
- El bloqueo del receptor ATR1 por bloqueadores como Losartán, inhibe la respuesta inflamatoria frente a la infección por SARS-CoV.

Introducción

El SRAA es el principal efector de la regulación del volumen plasmático en mamíferos, contribuyendo a mantener la homeostasis cardiovascular e hidrosalina. Este sistema cumple un rol protector y adaptativo contra fenómenos de riesgo para nuestro organismo tales como hipotensión, deprivación de sodio o agua, y a su vez, su desregulación tiene implicancias en el desarro-

llo de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares¹.

La activación de la denominada “vía clásica” del SRAA comienza en el aparato yuxtglomerular con la liberación de renina preformada a partir de su precursor prorenina, secundario a estímulos barorreflejos, betaadrenérgicos o moleculares en la mácula densa. La renina cliva el precursor hepático angiotensinógeno y lo transforma en AngI². Este decapeptido sin acción biológica específica se convierte en el octapéptido AngII (Ang 1-8) por efecto de la ECA, una metaloproteínasa ubicada preferentemente en las células endoteliales pulmonares, así como en otros tejidos. La AngII ejerce efectos vía receptor AT1 produciendo vasoconstricción sistémica, aumentando el estrés oxidativo con los fenómenos inflamatorios y profibróticos subsecuentes, y liberando aldosterona desde la corteza adrenal para promover la reabsorción de sodio y agua en los segmentos del nefrón sensibles a aldosterona, en cambio, la acción de AngII sobre el receptor AT2 genera los efectos opuestos, vasodilatadores y antiproliferativos³.

Durante los últimos años se ha puesto en evidencia que la vía clásica no es la única existente, sino que diversos ejes involucrados regulan y mantienen en equilibrio el sistema de forma integral. Así, existen vías sistémicas contrarreguladoras de la vía clásica y vías locales del SRAA en diversos órganos que funcionarían de forma independiente, autocrina y paracrina⁴.

SRAA y enzima convertidora de Angiotensina 2

El descubrimiento y caracterización del péptido Ang 1-7 hace ya casi tres décadas, permitió descubrir el sistema “no clásico” contrarregulador de las acciones de AngII. Este heptapéptido se genera mediante el clivaje de AngI por una variante de ECA denominada ECA2⁵. La ECA es un componente esencial del SRAA, producida por el endotelio de los tejidos somáticos constituye una proteína transmembrana con dos dominios catalíticos activos tipo N y C terminales. El clivaje del dominio C terminal genera la carboxipeptidasa soluble que remueve el dipéptido carboxiterminal de AngI, generando AngII, mientras que la hidrólisis de los péptidos vasodilatadores denominados bradiquininas se produce por la acción enzimática de ambos dominios⁶. La ECA2, identificada simultáneamente por Donoghue y Tipnis en el año 2000^{7,8}, es una monocarboxipeptidasa homóloga a ECA, con una sola hélice transmembrana, un segmento intracelular y dominios N y C terminales, pero con un único sitio activo enzimático que le da características diferentes a ECA. Su síntesis está regulada por el gen ECA2 localizado en el cromosoma X (Xp22) que codifica para sus 805 ami-

noácidos⁹. Inicialmente se describió que su efecto era convertir AngI en Ang 1-9 mediante la remoción del residuo C terminal^{7,8}, lo que conducía mediante un proceso enzimático secundario a la producción de Ang 1-7. Estudios posteriores^{10,11} recalcaron su importante acción en la degradación de AngII hacia Ang 1-7, la cual genera, mediante el receptor transmembrana acoplado a proteína G ‘MAS’, las acciones vasodilatadoras, antiinflamatorias y cardioprotectoras mediadas por óxido nítrico (ON) que limitan el efecto vasoconstrictor de AngII (Figura 1). La distribución de ECA2 es más restringida que la de ECA, ubicándose preferentemente en corazón, riñón y testes, pero Harmer y cols. en 2002 demostraron también su expresión transcripcional en el pulmón (células epiteliales alveolares tipo 2 y vasos sanguíneos pulmonares), y en el sistema gastrointestinal^{12,13}. Esta expresión pulmonar ha permitido relacionar a ECA2 en la patogenia de infecciones respiratorias como VRS, influenza A (H1N1), SARS-CoV y recientemente SARS-CoV-2¹⁴.

Coronavirus y ECA2

Hace más de una década diversos autores¹⁵⁻¹⁷ estudiaron el receptor ECA2 mediante células de mono africano de la línea Vero E6 que permitían la replicación de SARS-CoV en forma natural. Al infectar con SARS-CoV a células huésped 293T transfectadas con un plasmidio que expresaba ECA2, observaron que la proteína *spike* del SARS-CoV se asociaba específicamente con las células que expresaban el receptor ECA2 y no así con aquellas células transfectadas con un vector control. Los autores observaron que la ECA2 interactuaba con el dominio S1 de la proteína *spike*, no así con la ECA, y la replicación del virus en las células Vero E6 fue inhibida específicamente por anticuerpos anti ECA2. Numerosas publicaciones han demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped depende de la interacción entre la proteína *spike* y el receptor ECA2¹⁷⁻²⁰. Existe evidencia que también hay otros receptores igualmente importantes para el ingreso del SARS-CoV-2, en particular la proteína TMPRSS2 que ha sido identificada como un segundo receptor necesario para este proceso. Su interacción es esencial para el acondicionamiento (*priming*) del SARS-CoV-2 en la célula y su inhibición suprime la entrada del virus a la célula alveolar¹⁸.

El primer paso en la invasión viral es la fijación de la proteína *spike* del virus a un receptor de alta afinidad de la célula, la proteína ECA2. Una característica de las proteínas de superficie en los SARS-CoV es su estructura formada por una unidad de superficie N-terminal (S1), que alberga el dominio de unión al receptor, y una unidad transmembrana C-terminal (S2),

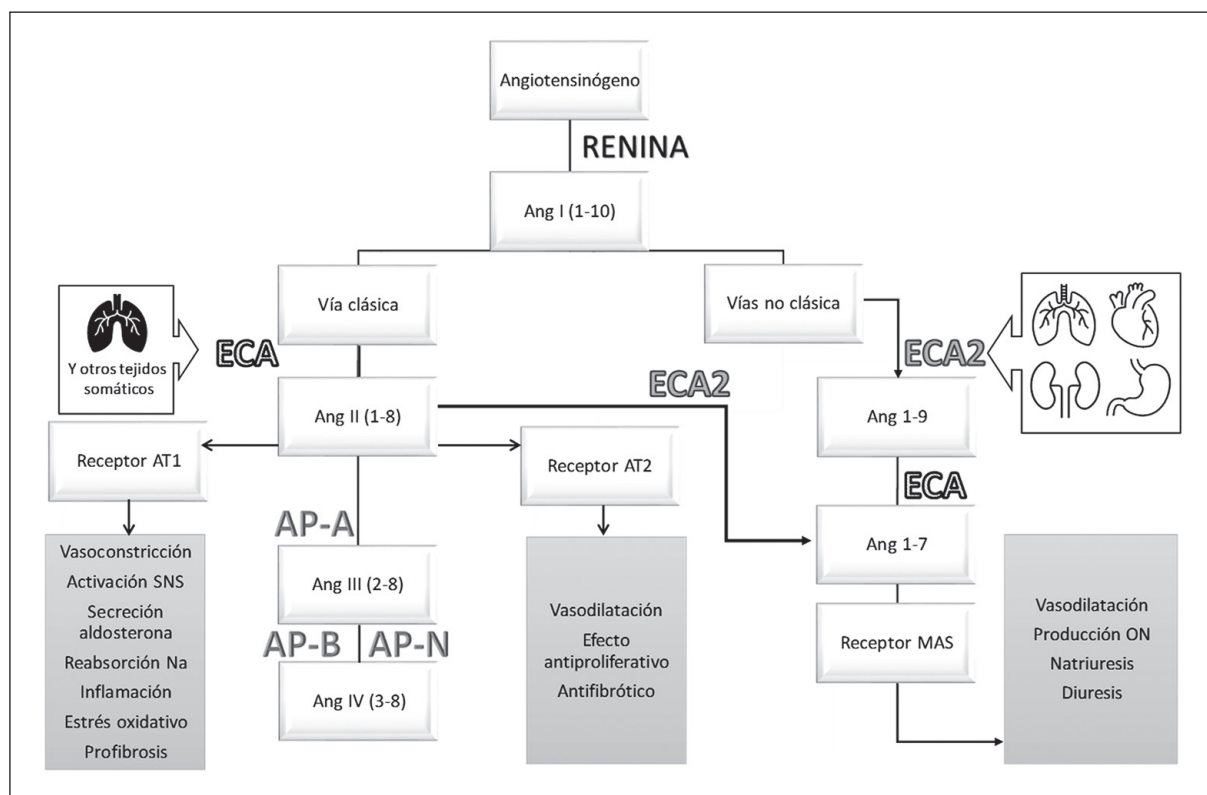


Figura 1. Sistema renina angiotensina aldosterona, vías clásica, no clásica y sus principales acciones. Ang: Angiotensina. SNS: Sistema nervioso simpático. Na: Sodio. ECA: Enzima convertidora de angiotensina. AP: Antipeptidasa. ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2. ON: Óxido nítrico.

que corresponde al dominio requerido para la fusión a la membrana celular. La escisión proteolítica de ambas unidades S1 y S2 por las proteasas ECA2 y TMPRSS2 es una condición crítica para la fusión del virus a la membrana celular, ya que el segmento de fijación de la unidad S1 se encuentra en su extremo terminal C, y el segmento de fusión de la unidad S2 se encuentra en su extremo terminal N. Posterior a la escisión, el segmento de fusión de la unidad S2 se adhiere a la membrana celular permitiendo el ingreso del ARN viral. La localización de las proteasas en la membrana celular determina si esta fusión e ingreso es vía endosomas, con liberación del material genético viral mediado por Cathepsina L, o en forma directa en el caso de interactuar la proteasa TMPRSS2 con ECA2¹⁵⁻²¹ (Figuras 2 y 3). El estudio integrado genómico de Guzzi y cols.¹⁷ demostró que el efecto patogénico del virus dependía fundamentalmente del receptor ECA2, el cual disminuye su expresión por efecto del SARS-CoV-2, concordante con estudios preclínicos en los cuales se administró rECA2 para compensar la pérdida de la enzima, resultando en una atenuación de los efectos inflamatorios asociados a la infección viral²². Funcionalmente existen 2 formas de ECA2, una enzima de secuencia aminoacídica completa con un dominio extracelular que funciona como

receptor de la proteína *spike*, y una forma soluble que carece del dominio de fijación S1 a la membrana de la célula y que existe en pequeñas cantidades circulantes²³. Esta forma soluble puede actuar como un competidor-interceptor del virus, previniendo la fijación de la proteína *spike* a las membranas celulares. El dominio extracelular de la enzima fusionada al segmento *Fc* de la inmunoglobulina, ha demostrado capacidad de neutralización in vitro del SARS-CoV-2²⁴.

De esta forma, el SRAA ha adquirido un rol preponderante en la fisiopatología y gravedad de la infección por SARS-CoV-2. ¿Cuál es la evidencia que liga este sistema regulador del equilibrio hidrosalino y vasopresor del organismo con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2? Un estudio publicado recientemente por Gu y cols²⁵ contribuyó a la comprensión del rol del SRAA y ECA2 en la infección en un modelo de VRS. A partir de la hipótesis que el SRAA y la ECA2 mediaban el daño pulmonar inducido por VRS, cuantificaron la respuesta inflamatoria en un modelo preclínico de ratas neonatas KO para ECA2 y en un modelo clínico pediátrico. Estos autores cuantificaron la concentración plasmática de AngII en niños infectados por este virus y en controles sanos, evidenciando que en 34 niños infectados por VRS la concentración

Figura 2. Organización de la proteína *spike* del virus SARS. La separación de las unidades de superficie S1 y transmembrana S2 bajo efecto de proteasas de la célula huésped es un prerequisite para la fusión a la membrana celular. Modificado de²¹. N y C: extremos amino y carboxilo terminales. RBD: dominio de unión al receptor (*receptor binding domain*). R667 y R797: posiciones de los aminoácidos clivados por las proteasas celulares.

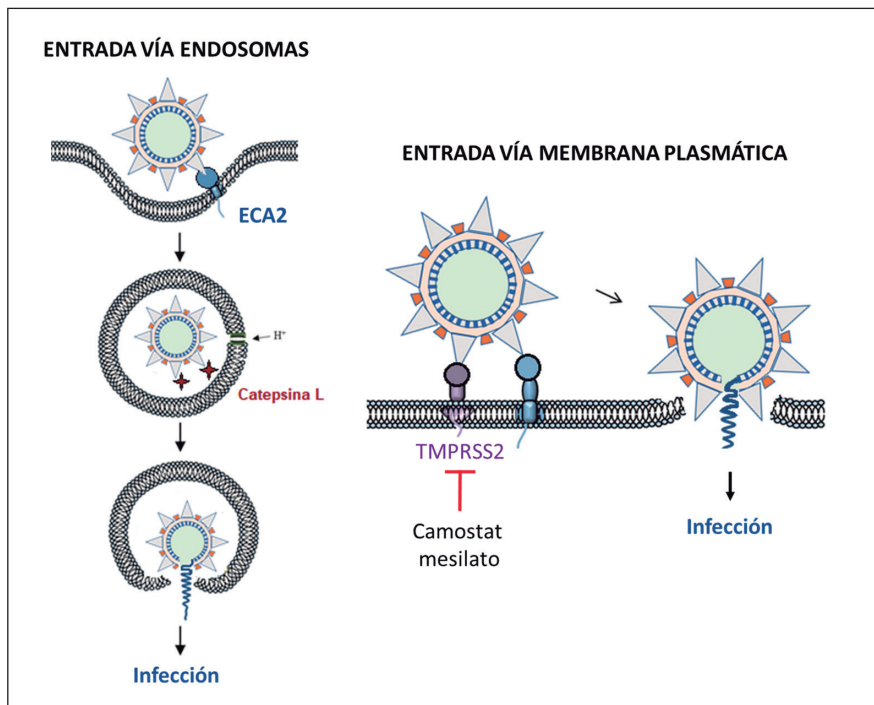
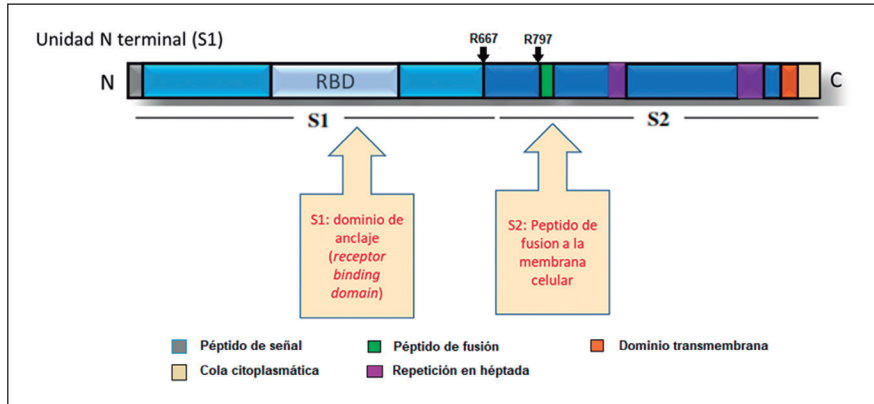


Figura 3. Rutas utilizadas por SARS-CoV-2 para entrar a la célula blanco, vía ECA2 endosomas y vía proteasas TNPRSS2-ECA2. Modificado de²¹. ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

de AngII superaba significativamente a los 20 controles, diferencia que desaparecía en la fase de regresión de la enfermedad, sugiriendo fuertemente que AngII participaba en la respuesta inflamatoria inducida por el virus. Al inyectar VRS intranasal en ratas sanas, los autores confirmaron el *peak* de AngII observado previamente en los niños al tercer día de la infección, concluyendo que el SRAA juega un rol patogénico en la infección pulmonar por VRS. Para determinar el mecanismo responsable del alza observada de AngII midieron los niveles de ECA2 en homogeneizado pulmonar de las ratas infectadas con VRS, demostrándose una significativa disminución de ECA2 concomitante con el alza de la AngII en estas ratas, reforzando el con-

cepto de la asociación etiopatogénica entre esta enzima y agentes patógenos virales.

La evidencia genética molecular sobre el rol de la ECA2 como receptor viral de los SARS-CoV ya había sido confirmada por diferentes autores. Kuba y cols.¹⁶ estudiaron ratas KO para ECA2 y controles sanos, las que fueron infectadas con SARS-CoV, cuantificando posteriormente la carga viral y el número de copias de las moléculas *spike* en tejido pulmonar. Ambas, la carga viral y las copias de las moléculas *spike* estaban significativamente disminuidas en el grupo de ratas mutantes carentes de ECA2, concluyendo que la presencia de ECA2 es fundamental para que el SARS-CoV pueda invadir y replicarse en las células epiteliales de

los alvéolos. El agotamiento del receptor ECA2 se ha relacionado a una evolución más severa del cuadro respiratorio agudo²⁶, dando lugar a la hipótesis de una acción protectora de ECA2 sobre el daño pulmonar. Esta hipótesis ha sido confirmada en modelos experimentales en ratas KO para ECA2 expuestas a daño pulmonar agudo inducido por aspiración de ácido, un modelo clásico de injuria pulmonar aguda, las cuales recibieron rECA2, para evaluar posteriormente el edema y la inflamación del parénquima. La observación de la disminución del daño pulmonar objetivado en este modelo animal permitió confirmar el efecto protector de la enzima in vivo. El significativo aumento de un marcador de inflamación, como es el edema por aumento de la permeabilidad vascular y fuga de albúmina, agua y electrolitos, fue observado en ratas KO a ECA2 al medir el escape (*leakage*) vascular con Evans blue IV y Dextran marcado en modelos de daño pulmonar agudo. Este efecto fue significativamente atenuado en cepas de ratas AT1 -/-, que no pueden expresar la acción de la AngII. Es destacable que, en forma similar a otras experiencias²⁵, se observó un significativo aumento en la expresión de AngII tisular pulmonar al inducir la inflamación pulmonar. La observación del aumento de AngII en modelos de inflamación pulmonar, sugirió que el SRAA sufre una desregulación producto de la injuria, ligada a la caída de los niveles de ECA2. Estos autores demostraron que, durante el fenómeno agudo de inflamación, la ECA2 experimenta una disminución de sus niveles, mientras que los niveles de ECA no se modifican, sugiriendo que la vía de la AngII se encuentra potenciada, fenómeno apoyado por el hecho que al proceder a la inactivación genética de ECA la AngII disminuía en ratones controles y KO para ECA2, observaciones que han servido de base a terapias que bloquean el SRAA en injuria pulmonar aguda.

ECA2 como protector de injuria pulmonar

El funcionamiento de la enzima ECA2 como factor protector del daño pulmonar, ha sido sugerido por diferentes estudios^{25,26} a partir de la demostración de que el déficit de ECA2 aumenta la severidad del daño pulmonar inducido por VRS²⁵. En ratas KO para ECA2 comparadas con ratas normales infectadas por VRS, la inflamación pulmonar tisular y la infiltración leucocitaria estaban significativamente elevadas, mientras que la sobrevida se encontró significativamente disminuida en aquellas ratas carentes de ECA2 respecto a los controles. En las ratas KO para ECA2, la carga viral en el tejido pulmonar y la expresión de AngII, estaban aumentadas hasta 5 veces respecto a las ratas controles infectadas por VRS. En forma destacada, el tratamiento con rECA2 pre y posinfección con VRS de las ratas

controles atenuó significativamente, al igual que en experimentos previos, los cambios inflamatorios alveolares, la carga viral tisular pulmonar, y el alza de AngII, respecto a las ratas controles tratadas con placebo.

En el último tiempo han surgido algunas revisiones que intentan aunar teorías y explicar la controversia que puede generarse considerando ECA2 como receptor y puerta de ingreso a la infección viral y ECA2 como potencial mecanismo protector^{27,28}. SARS-CoV-2 utilizaría el receptor ECA2 para ingresar e infectar la célula, incrementando las citoquinas proinflamatorias, desarrollando una tormenta de citoquinas y aumentando la replicación viral, siendo asistido en el proceso de ingreso por TMPRSS2, pero al mismo tiempo la infección celular generaría una internalización y disminución de los receptores ECA2 disponibles, esto gatillaría la disminución de la enzima soluble ECA2 lo que desregularía el SRAA y potenciaría la vía AngII, generando la cascada de daño pulmonar agudo grave evidenciado en diversos estudios.

Bloqueo del receptor de Angiotensina II e injuria pulmonar

De acuerdo con lo observado, una pregunta de gran importancia clínica que surge es si el bloqueo de la vía ECA-AngII puede ser protector del daño pulmonar inducido por virus, y en qué forma afectan a la expresión de ECA2 los bloqueadores AT1²⁹. Kuba y cols.¹⁶ evaluaron el rol de ECA2 en la infección por SARS-CoV mediante la inyección intraperitoneal de la fracción *spike Fc* purificada del virus, la cual se asoció a una significativa alza de la AngII en tejido pulmonar de ratas controles, por lo cual, para confirmar si la inflamación pulmonar dependía del alza de AngII inducida por SARS-CoV se administró a los animales previamente tratados un bloqueador del receptor AT1, observando una significativa disminución del edema e inflamación pulmonar en las ratas tratadas, sugiriendo que la inflamación y el alza de AngII producida por el virus se relacionaba directamente a la caída en los niveles de ECA2 y la sobreexpresión del SRAA vía ECA, con un aumento de las acciones de AngII. En ratas KO para ECA2²⁵ después de demostrar que la disminución de ECA2 se relacionaba a un aumento de la mortalidad, de la concentración de AngII y de la inflamación pulmonar, se investigó el efecto del bloqueo de AT1. Ratitas controles fueron infectadas con VRS, evidenciando la sobreexpresión de AngII e inflamación pulmonar previamente descritas. Se administró Losartán en dosis de 15 mg/kg a un grupo de estos animales, mientras que a otro grupo igualmente infectado se le trató con vehículo placebo, observando que el alza de AngII, los cambios inflamatorios y la carga viral en parénquima

pulmonar estuvieron significativamente disminuidas en las ratas tratadas con Losartán *versus* aquellas tratadas con placebo. Al repetir este experimento en ratas KO para ECA2, el grupo tratado con Losartán al día -1, 1 y 3 posinfección con VRS mostró una carga viral disminuida, una caída de los niveles de AngII, y cambios inflamatorios leves en tejido pulmonar, en contraste al severo daño que evidenció el grupo de animales tratados con placebo, sugiriendo un fuerte efecto protector del bloqueo AT1 frente a la infección viral²⁵. El bloqueo del receptor TMPRSS2 con el fármaco Camostat Mesilato (Figura 3), un inhibidor de proteasas de serina aprobado para el tratamiento de algunas enfermedades gastrointestinales ha surgido como una opción terapéutica en la infección por SARS-CoV-2¹⁸. Recientemente Khan y cols.³⁰ reportaron un ensayo clínico en fase 2 evaluando la eficacia del fármaco GSK258688, un recombinante humano de ECA2 en pacientes con SARS-CoV, demostrando que al aplicar 2 dosis diarias se observó una rápida disminución de los niveles de AngII, y un aumento de Ang 1-7 en el plasma de los pacientes. Estos estudios iniciales deben ser corroborados y analizados en relación con la seguridad del tratamiento evaluado. Existe información respecto al uso de ECA2 y su efecto a nivel cardíaco que debe ser considerada, en particular experiencias que junto con avalar un efecto cardioprotector de esta enzima post injuria miocárdica, advierten sobre una alta incidencia de arritmia y muerte súbita en animales transgénicos con sobreexpresión de ECA2 tratados^{10,31}.

Coronavirus, ECA2 y riñón

Estudios recientes sugieren que hasta un 10% de casos confirmados para SARS-CoV-2 requieren hospitalización en UCI, y de este porcentaje un 60% ha evidenciado IRA, 20-30% requiriendo TRR³², estadística confirmada por reportes desde Italia donde el 40% de los pacientes hospitalizados han requerido UCI, y 20% de ellos TRR. Reportes recientes de la actual pandemia SARS-CoV-2, han mostrado porcentajes variables pero significativos de compromiso renal^{33,35}. Naicker y cols. reportaron un 34% de albuminuria en rango nefrótico en una cohorte de 59 pacientes infectados con SARS-CoV-2 al ingreso al hospital, y un 63% de ellos con proteinuria masiva durante su hospitalización³³. Cheng y cols. en una comunicación *pre-print*, informaron de 701 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, de ellos 43,9% presentó proteinuria y 26,7% hematuria al ingreso al hospital, 15% de ese grupo presento aumento del nitrógeno ureico en sangre, siendo la falla renal aguda un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria que alcanzó un 12%³⁶.

Una serie de mecanismos etiopatogénicos han sido asociados como causa de IRA en estos pacientes, hipo-

volemia, sepsis, tormenta de citoquinas, hipoxia, shock cardiogénico, necrosis tubular aguda e injuria tisular renal directa producto del virus; en tanto, se ha demostrado la existencia de ARN viral en tejido renal e igualmente en orina, donde se ha aislado virus en pacientes infectados, sugiriendo que el riñón es un órgano blanco para el SARS-CoV³³. ECA2 se encuentra altamente expresada en las células epiteliales tubulares, glomerulares y vasculares del riñón, donde la pérdida del balance ECA/ECA2 determina la sobreexpresión de AngII, resultando en inflamación tisular, y en este órgano en particular, a través de varios posibles mecanismos de falla renal aguda como la isquemia-reperusión, endotoxemia y shock³⁷⁻³⁹. Los cambios en la relación ECA/ECA2 donde sus concentraciones evolucionan en direcciones opuestas tras la infección viral, han sido utilizados como marcador del grado de injuria tisular, sugiriendo que un aumento en la relación ECA/ECA2 puede contribuir a una falla renal aguda como resultado de la acumulación de AngII⁴⁰. En el contexto de la enfermedad renal crónica se ha demostrado que existen factores que pueden disminuir la concentración intrarrenal de ECA2. La hormona fosfatúrica FGF23, que se encuentra elevada en IRA y asociada en múltiples estudios a mortalidad cardiovascular, suprime directamente la expresión de ECA2 en el túbulo distal, pudiendo contribuir de esa forma a la activación de AngII y aumento del daño renal⁴¹. Las terapias dirigidas a aumentar la concentración renal de ECA2, favoreciendo la expresión de Ang 1-7 están siendo evaluadas mediante el uso de rECA2 en diferentes modelos de nefropatías, incluyendo falla renal aguda⁴². Estas experiencias se basan en estudios previos con rECA2 soluble en tejidos de riñones de monos infectados con SARS-CoV-2, los que han mostrado la inhibición de la replicación viral⁴³, al igual que comunicaciones anteriores donde el tratamiento con rECA2 en ratas controles infectadas con VRS mostraron una disminución significativa en los cambios inflamatorios alveolares, carga viral tisular pulmonar, y alza de AngII, respecto a las ratas controles tratadas con placebo²⁵.

Desafortunadamente no existe en la actualidad una terapia antiviral específica, ni vacunas desarrolladas para SARS-CoV-2, por lo cual se encuentran en curso intensas investigaciones sobre diferentes terapias para controlar la infección. Los pacientes convalecientes de brotes anteriores de la familia SARS-CoV presentan un anticuerpo neutralizante que puede ser detectado hasta 24 meses posinfección⁴⁴ específicamente dirigido a la proteína *spike*, inhibiendo su capacidad de reconocer el receptor de la célula huésped, o directamente produciendo la lisis de la partícula viral. La importancia y los mecanismos de acción de anticuerpos neutralizantes en la infección por SARS-CoV ha sido objeto de múltiples publicaciones que tratan en detalle esta terapia⁴⁵⁻⁴⁹.

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la infección por SARS-CoV, su íntima relación con el SRAA y la ECA2 descritos en esta revisión, nos permitirán evaluar en el futuro los fundamentos sobre los cuales se basan las terapias propuestas.

En el curso de la actual pandemia ha surgido la preocupación sobre el riesgo que puedan representar las terapias con inhibidores de ECA y bloqueadores AT1 hacia una evolución más grave de la enfermedad. La evidencia acumulada sobre el rol protector de la ECA2 frenando la sobreexpresión de la vía clásica y el aumento de AngII parece respaldar las recomendaciones actuales de la comunidad científica respecto a la suspensión de estos medicamentos frente a la infección

por SARS-CoV-2⁵⁰. Futuras líneas de investigación sobre esta y otras terapias como las mencionadas en este artículo permitirán basar el enfoque terapéutico en evidencias suficientemente consolidadas. En el intertanto, la importancia de conocer los mecanismos patogénicos virales descritos previamente, y su relación con el SRAA deben servir de base para enfrentar un agente viral con características altamente patogénicas y aún no completamente comprendidas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Sparks M, Crowley S, Gurley S, et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4:1201-28.
2. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8)(suppl S-b):S9-S20.
3. Fournier D, Luft F, Bader M, et al. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Mol Med*. 2012;90(5):495-508.
4. Zhuo J, Ferrao F, Zheng Y, Li X. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front endocrinol*. 2013;4:166.
5. Ferrario C, Chappell M, Tallant A, et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997;30:535-41.
6. Sturrock E, Lubbe L, Cozier G, et al. Structural basis for the C-domain-selective angiotensin-converting enzyme inhibition by bradykinin-potentiating peptide b (BPPb). *Biochem J*. 2019;476(10):1553-70.
7. Donoghue M, Hsieh, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:e1-e9.
8. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238-43.
9. Soler M, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(6):230-6.
10. Burrell L, Johnston C, Tikellis C, Cooper M. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-9.
11. Bitker L, Burrell L. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):213-27.
12. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-10.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
14. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin). *Nature* 2020;579:270-3.
15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
17. Guzzi P, Mercatelli D, Ceraolo C, Giorgi F. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. *J Clin Med*. 2020;9(4):E982.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
19. Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*. 2004;12(10):466-72.
20. Walls A, Park Y, Tortorici M, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.
21. Simmons G, Zmora P, Gierer S, et al. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res*. 2013;100(3):605-14.
22. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care*. 2017;21(1):305.
23. Wysocki J, Ye M, Rodríguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: Prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):90-8.
24. Lei C, Fu W, Qian K, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun*. 2020;11(1):2070.
25. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840.
26. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
27. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020: 102463.
28. South A, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020:1-3.
29. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020:1-9.
30. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234.

31. Donoghue M, Wakimoto H, Maguire C, et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35(9):1043-53.
32. Data from Emory in Atlanta, presented April 21, 2020, ASN webcast-seminar.
33. Naicker S, Yang C, Hwang S, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824-28.
34. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
35. National Kidney Foundation, at <https://www.kidney.org/contents/be-prepared-kidney-patient-prep-coronavirus#>, last visited April 29, 2020.
36. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int* 2020;97:829-38.
37. Da Silveira K, Bosco K, Diniz L, et al. ACE2-angiotensin-(1-7)-mas axis in renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *Clin. Sci.* 2010;119(9):385-94.
38. Gupta A, Rhodes G, Berg D, et al. Activated protein C ameliorates LPS-induced acute kidney injury and downregulates renal INOS and angiotensin 2. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F245-54.
39. Yang X, Wang Y, Wang J, et al. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance on tourniquet-induced remote kidney injury in a mouse hindlimb ischemia-reperfusion model. *Peptides* 2012;36:60-70.
40. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):613-23.
41. Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One.* 2012;7(9):e44161.
42. Wysocki J, Schulze A, Battle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules.* 2019;9(12):886.
43. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020;181:1-9.
44. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1718-23.
45. Jin Y, Lei C, Hu D, et al. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses. *Front Med.* 2017;11(4):462-70.
46. Coughlin M, Prabhakar B. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol.* 2012;22(1):2-17.
47. Prabakaran P, Zhu Z, Xiao X, et al. Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(3):355-68.
48. Zhu Z, Prabakaran P, Chen W, et al. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses and HIV-1. *Virology.* 2013;28(2):71-80.
49. Zhang M, Choudhry V, Xiao X, Dimitrov DS. Human monoclonal antibodies to the S glycoprotein and related proteins as potential therapeutics for SARS. *Curr Opin Mol Ther.* 2005;7(2):151-6.
50. Sparks M, South A, Welling P, et al. Sound Science Before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;CJN.03530320. doi:10.2215/CJN.03530320.